



PUBLICATION NUMBER : 11246347
PUBLICATION DATE : 14-09-99

APPLICATION DATE : 05-03-98
APPLICATION NUMBER : 10071320

APPLICANT : SHISEIDO CO LTD;

INVENTOR : NAGANUMA MASAKO;

INT.CL. : A61K 7/00 A61K 7/00 A61K 35/78

TITLE : PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN BLEACHING

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject preparation for external use which can exert melanin formation controlling effect and tyrosinase inhibitory effect and possesses high safety by blending an extract from *Achillea millefolium* Linn'e.

SOLUTION: This preparation for external use contains an extract from *Achillea millefolium* Linn'e (Compositae) as an active ingredient. The extract used can be obtained by immersing or refluxing caputs of the above plant or the whole part of the plant together with an extraction solvent (preferably alcohols, hydrous alcohols, a urea-containing alcohol or acetone) followed by filtration and concentration. Further, the extract is preferably blended in an amount of 0.0001-20.0 wt.% based on the whole weight of the preparation for external use in the dry basis. By this process, the excellent effect is expectable in the prevention and improvement of pigmentation after getting sunburned, stain, freckle or chloasma and the skin bleaching.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-246347

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月14日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 7/00	ADA	A 6 1 K 7/00
		ADAK
		X
35/78	A E D	35/78
		A E D T

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平10-71320

(22) 出願日 平成10年(1998) 3月5日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 鈴木 理香子

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 八木 栄一郎

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(72) 発明者 大田 正弘

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

(74) 代理人 弁理士 筈野 千恵子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 美白用皮膚外用剤

(55) 【要約】

【課題】 メラニンの生成を抑制し、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の予防および改善に有効な美白用皮膚外用剤を提供する

【解決手段】 西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae)) の抽出物を有効成分として配合する

【特許請求の範囲】

【請求項1】 西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae)) の抽出物を有効成分として含有してなることを特徴とする美白用皮膚外用剤

【請求項2】 西洋のこぎり草の抽出物を乾燥物換算で0.0001～20.0重量%含有する請求項1記載の美白用皮膚外用剤

【請求項3】 西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae)) の抽出物からなることを特徴とするチロシナーゼ阻害剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、メラニンの生成を抑制し、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の予防および改善に有効な美白用皮膚外用剤、およびチロシナーゼの作用を阻害し、メラニン生成を抑制するチロシナーゼ阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 皮膚のしみなどの発生機序については一部不明な点もあるが、一般には、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、これが皮膚内に異常沈着するものと考えられている。皮膚の着色の原因となるこのメラニン色素は、表皮と真皮との間にあるメラニン細胞（メラノサイト）内のメラニン生成顆粒（メラノソーム）において生産され、生成したメラニンは、浸透作用により隣接細胞へ拡散する。このメラノサイト内における生化学反応は、次のようなものと推定されている。すなわち、必須アミノ酸であるチロシンが酵素チロシナーゼの作用によりドーパキノンとなり、これが酵素的または非酵素的酸化作用により赤色色素および無色色素を経て黒色のメラニンへ変化する過程がメラニン色素の生成過程である。従って、反応の第1段階であるチロシナーゼの作用を抑制することが、メラニン生成の抑制に重要である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかしチロシナーゼ作用を抑制する化合物はハイドロキノンを除いてはその効果の発現がきわめて緩慢であるため、皮膚色素沈着の改善効果が十分でない。一方、ハイドロキロンは効果は一応認められているが、感作性があるため、一般には使用が制限されている。そこでその安全性を向上させるため、高級脂肪酸のモノエステルやアルキルモノエーテルなどにする試み（特開昭58-154507号公報）がなされているが、エステル類は体内の加水分解酵素によって分解されるため必ずしも安全とはいえず、またエーテル類も安全性の面で十分に満足するものが得られていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】 そこで本発明者らはこれらの問題を解決するものとして広く種々の物質について

メラニン生成抑制効果を調べた結果、西洋のこぎり草の抽出物がメラニン生成抑制作用およびチロシナーゼ阻害作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】 すなわち本発明は、西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae)) の抽出物を有効成分として含有してなることを特徴とする美白用皮膚外用剤、および西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae)) の抽出物からなることを特徴とするチロシナーゼ阻害剤である。西洋のこぎり草の抽出物のメラニン生成抑制作用等に関する報告はこれまでになく、美白用皮膚外用剤への応用も全く知られていない。本発明者らは上記知見に基づいて本発明を完成するに至った。

【0006】 以下、本発明の構成について詳述する。本発明に用いられる西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linn'e (Compositae)) はヨーロッパ原産で、花壇および切り花用、ときに薬用として栽培され、また各地で野生化している多年草である。本発明に用いられる西洋のこぎり草抽出物は上記植物の頭花または全草を抽出溶媒と共に浸漬または加熱還流した後、濾過し、濃縮して得られる。本発明に用いられる抽出溶媒は、通常抽出に用いられる溶媒であれば何でもよく、特に水、メタノール、エタノール、ポリプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等のアルコール類、含水アルコール類、尿素含有アルコール、アセトン、酢酸エチルエステル等の有機溶媒を単独あるいは組み合わせて用いることができる。なお本発明に用いられる西洋のこぎり草エキ스는、岩瀬コスファ社、イワキ社、丸善製薬社、香栄興業社等からも市販されており、一般的に入手することができる。

【0007】 本発明の美白用皮膚外用剤において、西洋のこぎり草抽出物の配合量は、従来皮膚外用剤に配合されている生薬の一般的な配合量で使用されるが、好ましくは外用剤全量中乾燥物として0.0001～20.0重量%、さらに好ましくは0.001～10.0重量%である。0.0001重量%未満であると、本発明でいう効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

【0008】 また、本発明の美白用皮膚外用剤には、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、その他の美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

【0009】 その他、エドト酸二ナトリウム、エドト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリ

ウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等の金属封鎖剤、カフェイン、タンニン、ペラハミル、トラネキサム酸およびその誘導体、甘草抽出物、クラブリジン、火種の果実の熱水抽出物、各種生薬、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸およびその誘導体またはその塩等の薬剤、ビタミンC、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、アスコルビン酸グルコシド、アルファチン、コウシ酸等の他の美白剤、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース等の糖類なども適宜配合することができる。

【0010】本発明の美白用皮膚外用剤とは、例えば軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、溶剤等、従来皮膚外用剤に用いるものであればいずれでもよく、剤型は特に問わない。

【0011】

【実施例】次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量％である。実施例に先立ち、本発明の植物抽出物のメラニン抑制効果、チロシナーゼ活性阻害効果および美白効果に関する試験方法とその結果について説明する。

【0012】試験方法およびその結果

1. 試料の調製

西洋のこぎり草の全草50gを、室温で1週間30%エタノールに浸漬し、抽出液を濃縮し、30%エタノール抽出物1.8gを得た。この抽出物をDMSOに1%溶かし、この溶液を希釈して濃度を調整し、これを用いて以下の実験を行った。

【0013】2. 細胞培養法

マウス由来のB16メラノーマ培養細胞を使用した。10%FBSおよびテオフィリン(0.09mg/ml)を含むイーグルMEM培地中でCO₂インキュベーター(95%空気、5%二酸化炭素)内、37℃の条件下で培養した。培養24時間後に試料溶液を最終濃度(抽出乾燥物換算濃度)で10⁻⁶～10⁻⁹重量％になるように添加し、さらに3日間培養を続け、以下の方法でメラニン生成量の視感判定およびチロシナーゼ活性阻害効果を測

定した。

【0014】3. メラニン量の視感測定

ウエルのプレートの蓋の上に拡散板を置き、倒立顕微鏡で細胞内のメラニン量を観察し、西洋のこぎり草抽出物を添加していない試料(基準)の場合と比較した。その結果を表1に表示した。また、参考例として、すでにメラニン生成抑制作用のあることが知られているケイガイ(シソ科オドリコソウ亜科)抽出物についても上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に示す。

【0015】判定基準

- ：白(メラニン量)
- △：やや白(メラニン量)
- ：基準(メラニン量)

【0016】4. チロシナーゼ活性の測定

測定前にウエル中の培地は除去し、PBS100μlで2回洗う。各ウエルに45μlの1%トライトン-N(ローム・アンド・ハース社製商品名、界面活性剤)を含むPBSを加える。1分間プレートを振動させ、よく細胞膜を破壊し、マイクロプレートリーダーで475nmの吸光度を測定してこれを0分時の吸光度とした。その後、すばやく5μlの10mMのL-DOPA溶液を加えて、37℃のインキュベーターに移し、60分間反応させた。1分間プレートを振動させ、60分時の吸光度(475nm)を測定した。西洋のこぎり草を添加していない試料(コントロール)の場合の0分時と60分時の吸光度差に対する西洋のこぎり草抽出物添加試料の前記吸光度差の減少分をチロシナーゼ活性阻害率(%)とした。その結果を表1に示す。

【0017】また、参考例として、すでにチロシナーゼ活性阻害作用のあることが知られているケイガイのエタノール抽出物についても上記と同様の試験を行った。その結果を併せて表1に示す。なお、表中、—は、コントロールに比べて、危険率5%以内で有意な差が認められなかったことを意味する。

【0018】

【表1】

試験	メラニン生成視感評価					チロシナーゼ活性阻害率			
	濃度(重量%)	0	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁶	10 ⁻⁷	10 ⁻⁸	10 ⁻⁹
西洋のこぎり草抽出物		—	—	△	○	—	12	22	69
ケイガイ抽出物		—	—	—	—	—	—	—	55

【0019】5. 美白効果試験

【試験方法】夏期の太陽光に4時間(1日2時間で2日間)晒された被験者40名の上腕内側部皮膚を対象として太陽光に晒された日の5日後より各試料を朝夕1回ずつ4週間塗布した。パネルを一群8名に分けて、5群と

し下記に示す処方で試験を行った。

(アルコール相)

95%エチルアルコール 55.0 重量%
ポリオキシエチレン (25モル)

硬化ヒマシ油エーテル 2.0

酸化防止剤・防腐剤 適量

香料 適量

薬剤 (表2記載)

(水相)

グリセリン 5.0

ヘキサメタリン酸ナトリウム 適量

イオン交換水 残余

〔製法〕水相、アルコール相をそれぞれ調製し、その後両者を混合して可溶化する。

【0020】〔評価方法〕使用後の淡色化効果を下記の判定基準に基づいて判定した。

〔判定基準〕

①：被験者のうち著効および有効の示す割合が80%以上の場合

②：被験者のうち著効および有効の示す割合が50%～80%未満の場合

③：被験者のうち著効および有効の示す割合が30%～50%未満の場合

④：被験者のうち著効および有効の示す割合が30%未満の場合

【0021】上記試験法記載の配合組成からなる試料を調製し、表2記載の薬剤を用いて美白効果を比較した。結果は表2に示す

【0022】

【表2】

薬剤	配合量 (重量%)	効果
無添加	—	—
ハイドロキノン	1.0	—
西洋のこぎり草抽出物	0.1	—
西洋のこぎり草抽出物	1.0	—
西洋のこぎり草抽出物	10.0	—

【0023】なお、表2の西洋のこぎり草抽出物は、西洋のこぎり草 (*Achillea millefolium* Linné (Compositae)) の全草をエタノール中に浸漬した後、濾過、濃縮乾燥して得たものである。

【0024】表2より明らかなように、太陽光に晒された後の効果は西洋のこぎり草抽出物を添加した方が過剰

のメラニン色素の沈着を防ぎ、色黒になることを予防することが認められた

【0025】以下に、種々の剤型の本発明による美白用皮膚外用剤の配合例を実施例として説明する

【0026】

実施例1 クリーム

(処方)

ステアリン酸 5.0 重量%
ステアリルアルコール 4.0
イソプロピル ミリステート 18.0
グリセリンモノステアリン酸エステル 3.0
プロピレングリコール 10.0
西洋のこぎり草メタノール抽出物 0.01
パラメトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル 3.5
苛性カリ 0.2
防腐剤 適量
香料 適量
イオン交換水 残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールと西洋のこぎり草メタノール抽出物と苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱溶解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加

え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら50℃まで冷却する

【0027】

実施例2 クリーム

(処方)

ステアリン酸 2.0 重量%

ステアリルアルコール	7.0
水添ラノリン	2.0
スクワラン	5.0
2-オクタルドデシルアルコール	6.0
ポリオキシエチレン (25モル)	
セチルアルコールエーテル	3.0
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0
プロピレングリコール	5.0
パラメトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル	3.5
西洋のこぎり草30%エタノール抽出物	0.05
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備

乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。
【0028】

実施例3 クリーム

(処方)

固形パラフィン	5.0	重量%
ミツロウ	10.0	
ワセリン	15.0	
流動パラフィン	41.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン (20モル)		
ソルビタンモノラウリン酸エステル	2.0	
石けん粉末	0.1	
硼砂	0.2	
ビリーヒリアセトン抽出物	0.05	
西洋のこぎり草エタノール抽出物	0.05	
パラメトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル	3.5	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法) イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサ

ーで均一に乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。
【0029】

実施例4 乳液

(処方)

ステアリン酸	2.5	重量%
セチルアルコール	1.5	
ワセリン	5.0	
流動パラフィン	10.0	
ポリオキシエチレン (10モル)		
モノオレイン酸エステル	2.0	
ポリエチレングリコール 1500	3.0	
トリエタノールアミン	1.0	
カルボキシビニルポリマー	0.05	
(商品名: カーボボール 941, E.F. Goodrich Chemical company)		
西洋のこぎり草酢酸エチルエステル抽出物	0.01	

エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余
(製法) 少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相) 残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相) 他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相) 水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモミキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。【0030】	

実施例5 乳液

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン(20モル)		
ソルビタンモノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	
西洋のこぎり草アセトン抽出物	10.0	
パラメトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル	3.5	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	
(製法) イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相) 他の成分を混合し 加熱融解して70℃に保つ(油相) 油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する 乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する【0031】		

実施例6 ゼリー

(処方)

95%エタノールアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン(50モル)		
オレイルアルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	
(商品名: カーボボール940, E.F. Goodrich Chemical company)		
苛性ソーダ	0.15	
レアルギニン	0.1	
西洋のこぎり草30%エタノール水溶液抽出物	7.0	
2-ヒドロキシ-4-メトキシ		
ベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム	0.05	
エチレンジアミンテトラアセテート		
3ナトリウム・2水	0.05	
メチルパラベン	0.2	
香料	適量	
イオン交換水	残余	
(製法) イオン交換水にカーボボール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールに西洋のこぎり草30%エタノール水溶液抽出物、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する 次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、レアルギニンで中和させ増粘する【0032】		

実施例7 美容液

(処方)

(A相)

エチルアルコール (95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン (20モル)		
オクチルドデカノール	1.0	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
西洋のこぎり草メタノール抽出物	1.5	
メチルハラベン	0.15	

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C相)

グリセリン	5.0
ジブチレングリコール	10.0
カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名: カーボホール910, B.F. Goodrich Chemical company)

精製水

残余

(製法) A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち充填を【0033】

実施例8 バック

(処方)

(A相)

ジブチレングリコール	5.0	重量%
ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	5.0	

(B相)

西洋のこぎり草メタノール抽出物	0.01
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルハラベン	0.2
香料	0.2

(C相)

ポリビニルアルコール	13.0
------------	------

(ケン化度90、重合度2,000)

エタノール	7.0
-------	-----

精製水

残余

(製法) A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。次いでこれをC相に加えたのち充填を行う

【0034】実施例9 固形ファンデーション

(処方)

タルク	43.1	重量%
カオリン	15.0	
セリサイト	10.0	
亜鉛華	7.0	
二酸化チタン	3.8	
黄色酸化鉄	2.9	
黒色酸化鉄	0.2	
スクワラン	8.0	

イソステアリン酸	4.0
モノオレイン酸POEソルビタン	3.0
オクタン酸イソセチル	2.0
西洋のこぎり草エタノール抽出物	1.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法) タルク・黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン・オクタン酸イソセチルの油性成分、西洋のこぎり草エタノール抽出物、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

【0035】

実施例10 乳化型ファンデーション (クリームタイプ)

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3	重量%
--------	------	-----

セリサイト	5.4
カオリン	3.0
黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
パラメトキシ桂皮酸-2-エチルヘキシル	3.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	50.0
1,3-ブチレングルコール	4.5
西洋のこざり草エタノール抽出物	1.5
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

【製法】水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。
【0036】

【発明の効果】以上説明したように、本発明の美白用皮膚外用剤は、メラニン生成抑制作用およびチロシナーゼ活性阻害作用を有しており、日焼け後の色素沈着・しみ・そばかす・肝斑等の淡色化、美白に優れた効果を有すると共に、安全性にも優れたものである。

フロントページの続き

(72)発明者 長沼 雅子
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株
式会社資生堂第一リサーチセンター内

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)